

Kazimierz Drosik¹, Maciej Krzakowski², Jerzy Jarosz², Maria Kraj³, Krzysztof Krzemieniecki⁴, Tadeusz Pieńkowski², Beata Utracka-Hutka⁵, Jacek Jassem⁶, Cezary Szczylik⁷, Marek Wojtukiewicz⁸, Marek Ziobro⁴

¹Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁴Centrum Onkologii — Oddział Kraków

⁵Centrum Onkologii — Oddział Gliwice

⁶Akademia Medyczna w Gdańsku

⁷Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁸Akademia Medyczna w Białymstoku

Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości

Bisphosphonates in prevention and control of skeletal-related events in cancer patients with bone metastases

Adres do korespondencji:

dr med. Kazimierz Drosik
SPZOZ Opolskie Centrum Onkologii
im. prof. Tadeusza Koszarowskiego
ul. Katowicka 66a, 45–060 Opole

STRESZCZENIE

Obecne wykorzystanie bisfosfonianów w terapii chorych z przerzutami nowotworowymi do kości obejmuje ich stosowanie w zapobieganiu powstawaniu niekorzystnych zdarzeń kostnych, zmniejszaniu bólu i uzyskiwaniu poprawy jakości życia. Wyniki kilku badań randomizowanych potwierdziły skuteczność bisfosfonianów (kłodronianu i pamidronianu) w powikłaniach kostnych u chorych z rozpoznaniem raka piersi i szpiczaka plazmocytozy. Ostatnio w badaniach dotyczących zastosowania kwasu zoledronowego potwierdzono wartość tego leku u chorych z rakiem gruczołu krokowego i kilkoma innymi nowotworami litymi (np. niedrobnokomórkowym raku płuca). Ibandronian jest nowym lekiem z grupy bisfosfonianów o skuteczności potwierdzonej u chorych z przerzutami raka piersi do kości. Bisfosfoniany mają również pewien wpływ na ból w przebiegu przerzutów nowotworów do kości. Ważna jest również charakterystyka bezpieczeństwa bisfosfonianów — mimo że bisfosfoniany są ogólnie dobrze tolerowane, niekiedy powodują występowanie objawów niepożądanych (np. hipokalcemii, nefrotoksyczności, martwicy kości szczęk). Wyniki klinicznych badań nad zastosowaniem bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym są sprzeczne, konieczne jest więc przeprowadzenie dalszych badań prospektywnych. Celem niniejszego przeglądu jest omówienie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania bisfosfonianów w różnych sytuacjach klinicznych.

Słowa kluczowe: bisfosfoniany, przerzuty do kości, zdarzenia kostne

ABSTRACT

The current use of bisphosphonates in metastatic bone disease includes their administration to prevent skeletal-related events, reduce bone pain and improve quality of life. The results of several randomized trials have established efficacy of bisphosphonates (clodronate and pamidronate) against bone complications in patients with breast cancer and multiple myeloma. Recently, trials of zoledronic acid have confirmed its value in prostate cancer and some other solid tumours (eg. non-small-cell lung cancer). Ibandronate is a new bisphosphonate of confirmed efficacy in patients with breast cancer and bone metastases. Bisphosphonates have also some effect on metastatic bone pain. The safety profiles of

bisphosphonates are important — although bisphosphonates are well tolerated in general, they are sometimes associated with adverse events (eg., hypocalcemia, renal toxicity, and osteonecrosis of the jaw). The evidence from adjuvant clinical trials of bisphosphonates is conflicting and more prospective studies are needed to further investigate this issue. This review relates to the efficacy and safety of bisphosphonates in various clinical situations.

Key words: bisphosphonates, bone metastases, skeletal-related events

Wstęp

Zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. Zmiany kostne najczęściej wstępują u chorych na szpiczaka plazmocytozy (80–100%), raka gruczołu krokowego (70–75%), raka piersi (65–75%), raka tarczycy (50%), raka płuca (30–40%), czerniaka (15–40%) i raka nerki (20–25%) [1].

Pod względem charakteru obrazu radiograficznego można wyróżnić przerzuty osteolityczne i osteoblastyczne (osteosklerotyczne). Jednak ze względu na wzajemne oddziaływanie osteoklastów i osteoblastów przerzuty w kościach nigdy nie mają jednolitego charakteru (tzn. wyłącznie zmian litycznych lub blastycznych). Można raczej mówić o przerzutach z przewagą zmian osteolitycznych (szpiczak plazmocytozy, rak nerki, czerniak) lub osteoblastycznych (rak gruczołu krokowego, rak piersi) [1].

W warunkach prawidłowych tkanka kostna ulega stałej przebudowie, w której uczestniczą osteoklasty (udział w procesach niszczenia i usuwania) oraz osteoblasty (udział w procesach odbudowy). Aktywność obu rodzajów komórek jest bliska równowagi. Dzięki temu odbudowa kości jest symetryczna i wyrównana (nowa tkanka kostna powstaje w tym samym miejscu i w tej samej ilości co usunięte fragmenty kości) [2]. Następstwa przerzutów nowotworowych do kości nie wiążą się bezpośrednio z obecnością komórek nowotworu. Niedostatek lub nadmiar tkanki kostnej i ich następstwa są wynikiem braku równowagi między osteoklastami a osteoblastami. Zaburzenie równowagi i zwiększenie aktywności osteoklastów (najczęściej) lub osteoblastów w przebiegu nowotworów dokonuje się za pośrednictwem czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe, do których zaliczają się: białko parathormonopodobne (PTHrP, *parathormon-related protein*), transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , *transforming growth factor α*), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) i inne [3, 4].

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, *skeletal-related events*) oprócz używania jedynie określenia „przerzuty nowotworowe do kości”. Zmiany kostne mogą się bezpośrednio wiązać z obecnością w kościach

komórek nowotworowych, ale mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. antyestrogeny i inhibitory aromatazy u chorych na raka piersi lub analogi gonadoliberyny u chorych na raka gruczołu krokowego) [5–9]. Patomechanizm zdarzeń kostnych może być złożony i z tego powodu wyróżnia się:

- zdarzenia kostne spowodowane nowotworem (CIBD, *cancer-induced bone disease*);
 - stany utraty tkanki kostnej wywołane leczeniem nowotworu (CTIBL, *cancer treatment-induced bone loss*).
- Niezależnie od patogenezy ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są:
- złamanie patologiczne kręgow lub innych kości;
 - ucisk na rdzeń kręgowy;
 - hiperkalcemia;
 - wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

Konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii zalicza się do zdarzeń kostnych, ponieważ nie zawsze możliwe jest określenie charakteru zmian w kości przy występujących innych objawach (np. silny ból kości z bolesnością uciskową bez wyraźnych zmian w badaniach obrazowych) [10–13].

W przypadku rozpoznania przerzutów w układzie kostnym podstawowe znaczenie ma postępowanie przeciwnowotworowe (leczenie chirurgiczne, radioterapia, leczenie systemowe), które może zapobiegać wystąpieniu dalszych następstw uszkodzenia kości. Natomiast związek zdarzeń kostnych ze wzrostem aktywności komórek obrotu kostnego (najczęściej osteoklastów) uzasadnia stosowanie leków z grupy bisfosfonianów (inhibitory czynności osteoklastów).

Bisfosfoniany ze względu na blokowanie sygnałów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych wykazują niewielkie działanie przeciwnowotworowe, głównie jednak blokują przekazywanie sygnałów między komórkami nowotworowymi a komórkami kości [14–16]. W ten sposób mogą wydłużać czas do wystąpienia poważnych zdarzeń kostnych (TTSRE, *time to skeletal-related event*) lub mogą im zapobiegać [13, 17–19]. Bisfosfoniany nie leczą przerzutów nowotworowych do kości, ale zapobiegają wystąpieniu poważnych powikłań kostnych w przebiegu nowotworów, niezależnie od przyczyny wystąpienia zmian w tkance kostnej. Z tego powodu zasadnicze

wskazania do zastosowania bisfosfonianów to hiperkalcemia nowotworowa oraz zmiany w układzie kostnym, które są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych.

Hiperkalcemia pochodzenia nowotworowego

Leczenie hiperkalcemii, obok odpowiedniego dla nowotworu leczenia systemowego i właściwego nawodnienia, powinno obejmować stosowanie bisfosfonianów. Bisfosfonianami o udowodnionej wartości w leczeniu hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego są: kłodronian disodowy (kłodronian), pamidronian disodowy (pamidronian), kwas zoledronowy (zoledronian) i kwas ibandronowy (ibandronian).

Stan normokalcemii osiąga się w ciągu 3–6 dni po podaniu dożylnym podaniu kłodronianu w dawce 300 mg codziennie przez 5 kolejnych dni. Skuteczność pojedynczego, 4-godzinowego wlewu dożylnego kłodronianu w dawce 1500 mg jest podobna do podawania leku w dawkach wielokrotnych [20, 21].

Pamidronian w dawkach 30–90 mg podawany w pojedynczym wlewie dożylnym koryguje hiperkalcemię u około 70% chorych w ciągu 4–6 dni [22].

Porównanie skuteczności pojedynczego podania pamidronianu w dawce 90 mg lub zoledronianu w dawkach 4 mg i 8 mg u chorych z hiperkalcemią wskazuje na większą skuteczność zoledronianu. Przewaga zoledronianu przejawia się większym odsetkiem normokalcemii obserwowanych po 10 dniach od podania bisfosfonianu (87% vs. 69%), krótszym czasem do nawrotu hiperkalcemii (mediana — 32 oraz 43 dni vs. 17 dni) [23, 24]. W ramach wstępnego leczenia hiperkalcemii zaleca się dawkę 4 mg zoledronianu, a w postaci nawrotowej lub opornej lek należy stosować w dawce 8 mg.

W badaniu randomizowanym wykazano większą skuteczność pamidronianu niż kłodronianu stosowanych w celu opanowania hiperkalcemii (mediana czasu do wystąpienia nawrotu hiperkalcemii — 28 dni w grupie leczonej pamidronianem oraz 14 dni w grupie leczonej kłodronianem) [25].

Ibandronian również wykazuje aktywność w leczeniu hiperkalcemii. W badaniu randomizowanym porównano skuteczność dawek 2 mg, 4 mg i 6 mg. Lek w dawce 2 mg był mniej skuteczny (normokalcemia w 50% przypadków) niż w większych dawkach (odpowiednio 76% i 77%). Czas utrzymywania się normokalcemii nie różnił się w sposób znaczący i wynosił około 4 tygodnie [26].

Hiperkalcemia w przebiegu szpiczaka plazmocytozy jest bezwzględny wskazaniem do leczenia bisfosfonianami, ale ich stosowanie może być niebezpieczne u chorych z towarzyszącą niewydolnością nerek. W tych przypadkach zaleca się stosowanie kalcytoniny, która hamu-

je resorpcję kostną i zwiększa wydalanie nerkowe wapnia [16]. W ciężkiej, zagrażającej życiu hiperkalcemii, która wymaga opanowania w ciągu 24 godzin poza dożylnym nawodnieniem i wymuszaniem diurezy bezpieczne i skuteczne jest stosowanie kortykosteroidów w dobowych dawkach 50–100 mg (prednizon) i kalcytoniny w dawkach 200–400 j.m. domięśniowo lub podskórnie co 12 godzin. Postępowanie w hiperkalcemii w przebiegu raka piersi oraz innych nowotworów jest podobne i polega na nawodnieniu, wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych oraz stosowaniu bisfosfonianów drogą dożylną. Wyłączne nawodnienie prowadzi do umiarkowanego i przejściowego spadku stężenia wapnia w surowicy. Zastosowanie bisfosfonianów zaleca się, gdy stężenie wapnia wzrasta powyżej 3 mmol/l oraz przy mniejszym stężeniu i współistnieniu klinicznych objawów hiperkalcemii. W przypadku chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek istnieją przeciwwskazania do zastosowania leków z tej grupy [27].

Zastosowanie bisfosfonianów u chorych na nowotwory o dużym ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń kostnych

Szpiczak plazmocytozy

Zmiany destrukcyjne w układzie kostnym stanowią jedną z głównych cech szpiczaka plazmocytozy oprócz wzrostu plazmocytozy w szpiku i obecności białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu. Zmiany osteolityczne stwierdza się u 80% chorych, a zmiany osteosklerotyczne u 1% pacjentów. Z zajęciem układu kostnego jest przyczyną bólów i upośledzenia ruchów, złamań kompresyjnych kręgow, złamań innych kości oraz hiperkalcemii. Złamania kompresyjne kręgow mogą prowadzić do ucisku rdzenia kręgowego, a hiperkalcemia przyczynia się do wystąpienia niewydolności nerek. W związku z tym rozpoznanie i leczenie uszkodzeń kostnych są kwestią zasadniczą. Podstawowe leczenie przeciwnowotworowe obejmujące chemioterapię konwencjonalną lub intensywną wspomaganą przeszczepieniem komórek krwiotwórczych stanowi jednocześnie leczenie i zapobieganie destrukcji nowotworowej w układzie kostnym oraz hiperkalcemii. Uzyskanie odpowiedzi na chemioterapię przeciwnowotworową prowadzi do zmniejszenia lub ustąpienia bólów kostnych, odzyskania sprawności ruchowej i ustąpienia hiperkalcemii, natomiast rekalcyfikację istniejących zmian osteolitycznych osiąga się niezwykle rzadko. Mimo zmniejszenia masy nowotworowej w wyniku chemioterapii u wielu chorych dochodzi do progresji zmian osteolitycznych. Próby zmniejszenia powikłań kostnych przez zastosowanie preparatów wapnia, fluorku sodu i steroidów anabolicznych są

mało skuteczne. Odkrycie, że komórkami efektorowymi w procesie destrukcji kostnej spowodowanej szpiczakiem są pobudzane przez komórki nowotworowe prawidłowe osteoklasty, a także dostępność bisfosfonianów spowodowały, że zainteresowano się możliwościami ich wykorzystania w celu spowalniania progresji szpiczakowej choroby kości. Przeprowadzono wiele prób klinicznych oceniających skuteczność bisfosfonianów w szpiczaku plazmocytowym. W leczeniu hiperkalcemii i uszkodzeń osteolitycznych związanych z procesem szpiczakowym wykorzystywano głównie kłodronian i pamidronian, a ostatnio zoledronian i ibandronian.

Kłodronian

W randomizowanym badaniu fińskim [28] u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym stosowano chemioterapię (melfalan i prednizon) oraz kłodronian doustnie w dobowej dawce 2400 mg lub placebo. Po 24 miesiącach leczenia odsetek osób z progresją osteolizy był znacząco mniejszy w grupie otrzymującej kłodronian (12% vs. 24%), natomiast odsetek osób z progresją złamań kręgow różnił się nieznacznie statystycznie (30% vs. 40%). Natomiast w badaniach brytyjskich [29], obejmujących chorych niepoddawanych wcześniej leczeniu, stosowano losowo polichemioterapię z kłodronianem w dobowej dawce 1600 mg lub bez wykorzystania tego leku. W grupie leczonej kłodronianem częstość wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii była nieznacznie mniejsza (5% vs. 10%), natomiast istotne różnice dotyczyły występowania patologicznych złamań kości poza kręgosłupem (6,8% vs. 13,2%) i kręgow (38% vs. 55%). Zmniejszenie częstotliwości patologicznych złamań kości stwierdzano zarówno w pierwszym roku, jak i w kolejnych latach. Mediany czasu przeżycia chorych leczonych kłodronianem i otrzymujących placebo były podobne (2,9 vs. 2,8 roku), ale w podgrupie pacjentów bez złamań kompresyjnych kręgow w chwili rozpoznania choroby odnotowano tendencję do dłuższego przeżycia u osób otrzymujących kłodronian, co potwierdzono w dalszej kilkuletniej obserwacji [30]. Mediana czasu przeżycia dla całej grupy leczonej kłodronianem wyniosła 34 miesiące, a dla grupy otrzymującej placebo — 36 miesięcy. Natomiast w podgrupie osób, u których w chwili rozpoznania choroby nie stwierdzono złamań kręgow, mediana czasu przeżycia chorych leczonych kłodronianem wynosiła 59 miesięcy vs. 37 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących placebo, co było różnicą znaczącą statystycznie. Przeżycie 5-letnie uzyskano u odpowiednio 46% i 35% chorych [30].

Pamidronian

Pamidronian oceniano w wieloośrodkowych randomizowanych badaniach [31, 32], w których lek ten stosowano dożylnie w dawce 90 mg co 4 tygodnie lub podawano placebo u chorych na szpiczaka plazmocyfowego w III okresie zaawansowania choroby i z oste-

olizą. W grupie pacjentów otrzymujących pamidronian odsetek złamań kości wymagających postępowania ortopedyczno-chirurgicznego i radioterapii był znacznie mniejszy niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (24% vs. 42%), a częstość występowania hiperkalcemii w pierwszych 3 miesiącach leczenia była również mniejsza (1% vs. 5%). Leczeniu pamidronianem towarzyszyło zmniejszenie natężenia bólów kostnych i zużycia leków przeciwbólowych. Zmniejszenie odsetka chorych doznających różnych powikłań kostnych i liczby tych powikłań odnotowano również wśród pacjentów, którzy kontynuowali dłużej leczenie z zastosowaniem pamidronianu. Nie wykazano różnic w zakresie czasu przeżycia chorych otrzymujących pamidronian lub placebo.

Zoledronian

W wieloośrodkowym badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność pamidronianu oraz zoledronianu u chorych na szpiczaka plazmocyfowego w III okresie zaawansowania choroby z osteolizą, u których stosowano chemioterapię. Badanym losowo podawano zoledronian w dawce 4 mg lub 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg co 3–4 tygodnie [19, 33]. W czasie badania ze względu na występujące u niektórych chorych zwyżki stężenia kreatyniny w surowicy zredukowano dawkę zoledroninu z 8 mg do 4 mg. Odsetek chorych z przynajmniej jednym zdarzeniem kostnym i średni czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia były podobne we wszystkich grupach leczonych. Wartość wskaźnika chorobowości kostnej (SMR, *skeletal morbidity rate*), wyrażającego liczbę powikłań kostnych w ciągu 12 miesięcy, była nieco mniejsza u chorych leczonych zoledronianem niż u pacjentów otrzymujących pamidronian. Nieznaczna była również różnica w zakresie odsetka chorych z potwierdzoną radiograficznie progresją osteolizy i średniego czasu do progresji osteolizy oraz mediany czasu przeżycia chorych. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy.

Wyniki badań przeprowadzonych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie [34] wykazały podobną skuteczność zoledronianu (4 mg przez przynajmniej 15 minut) i pamidronianu (90 mg przez przynajmniej 90 minut), stosowanych w odstępach 3–4-tygodniowych, w zapobieganiu powikłaniom kostnym w przebiegu szpiczaka (mediana czasu przeżycia chorych od rozpoznania szpiczaka wynosiła 46 miesięcy, a od rozpoczęcia leczenia zoledronianem i pamidronianem osiągnęła 34 miesiące i była niemal taka sama w obu grupach).

Ibandronian

Nie ma zbyt wielu informacji na temat skuteczności ibandronianu u chorych ze szpiczakiem plazmocyfowym.

Wpływ na redukcję resorpcji kostnej i masy nowotworowej pamidronianu (90 mg) i ibandronianu (4 mg) w skojarzeniu z chemioterapią był podobny, ale zmniejszenie w surowicy stężenia biochemicznych markerów resorpcji kostnej w grupie pamidronianowej było większe. Nie stwierdzono różnic w częstości powikłań kostnych [35]. W innym badaniu randomizowanym nie wykazano żadnego wpływu ibandronianu stosowanego w dawce 2 mg na redukcję powikłań kostnych i wydłużenie przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytoowego w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [36]. Bisfosfoniany stosuje się powszechnie w leczeniu hiperkalcemii wywołanej szpiczakiem, ale dokładnie nie wyjaśniono ich roli klinicznej w szpiczaku. W celu podsumowania dostępnych informacji na temat znaczenia bisfosfonianów w szpiczaku przeprowadzono systematyczny przegląd Cochrane'a. Analiza objęła 11 prób klinicznych, w których oceniano 2183 chorych (1113 osób stosujących bisfosfoniany, 1070 badanych z grup kontrolnych). Analiza wykazała znamienne korzystny wpływ dożylnie podawanego pamidronianu i kłodronianu w zakresie zapobiegania występowaniu złamań patologicznych kręgow, hiperkalcemii oraz bólu kości. Ocena wpływu na występowanie bólu była oparta na niejednoznacznych informacjach i należy ją interpretować z ostrożnością. W wartościach bezwzględnych przedstawione wyniki oznaczają, że u chorych na szpiczaka zapobieganie wystąpieniu jednego zdarzenia w ciągu roku wymaga leczenia bisfosfonianem odpowiednio: 10 chorych w przypadku złamania jednego kręgu, 19 chorych w przypadku hiperkalcemii i 7 chorych w przypadku bólów kostnych [17, 18].

Podsumowanie

Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) dotyczące wyboru i wskazań do stosowania bisfosfonianów w szpiczaku plazmocytoowym są następujące [37]:

- u chorych ze zmianami osteolitycznymi w zwykłym badaniu radiograficznym kośćca zaleca się stosowanie dożylnie pamidronianu w dawce 90 mg lub zoledronianu w dawce 4 mg co 3–4 tygodnie aż do wyczerpania ich klinicznej skuteczności; co 3–6 miesięcy należy wykonywać badanie moczu pod kątem obecności albuminurii i oceniać stężenie kreatyniny w surowicy, a w wypadku wystąpienia albuminurii (> 500 mg/d.) lub wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy $> 0,5$ mg/dl w stosunku do wartości wyjściowej lub bezwzględnej wartości kreatyniny w surowicy $> 1,4$ mg/dl u osób z prawidłowym wyjściowym jej stężeniem bisfosfoniany należy odstawić;
- pamidronian lub zoledronian w infuzji dożylnej zaleca się w terapii zwalczania bólu spowodowanego zmianami osteolitycznymi i jako leczenie dodatko-

we u chorych poddawanych radioterapii lub chirurgicznym zabiegom stabilizującym złamania lub zagrożające złamania oraz otrzymujących leki przeciwbólowe;

- nie zaleca się rozpoczynania leczenia bisfosfonianami chorych z odosobnioną lub tłącą się postacią szpiczaka plazmocytoowego bez udokumentowanych zmian osteolitycznych.

Autorzy wytycznych podkreślają potrzebę prowadzenia dalszych badań nad bisfosfonianami w celu zidentyfikowania grup chorych odnoszących największe korzyści z terapii z zastosowaniem tej grupy leków oraz najbardziej właściwego etapu rozpoczynania i przerywania leczenia, a także ich najlepszej integracji z innymi sposobami leczenia osteolitycznej choroby kości, ich roli u chorych na szpiczaka plazmocytoowego bez osteolitycznego zajęcia kości i kalkulacji kosztów leczenia w stosunku do przewidywanych efektów klinicznych [37].

W odniesieniu do długości okresu stosowania bisfosfonianów u chorych na szpiczaka plazmocytoowego zespół autorów *Mayo Clinic* zaleca zaprzestanie leczenia po 2-letnim okresie ich podawania u chorych, u których osiągnięto remisję lub stabilizację choroby. Natomiast długość podawania bisfosfonianów powinno się ograniczyć do 3-miesięcznego okresu w przypadku chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe [38].

Rak piersi

Przerzuty do układu kostnego są częstym zjawiskiem u chorych na raka piersi i powodują wiele zjawisk niekorzystnych pod względem rokowania oraz jakości życia. Pojawienie się przerzutów w tej lokalizacji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów hiperkalcemii, złamań kości, ucisku rdzenia i dolegliwości bólowych.

Kłodronian

Randomizowane badania, w których u chorych z osteolitycznymi przerzutami raka piersi oceniono znaczenie kłodronianu podawanego doustnie w zmniejszaniu chorobowości związanej z przerzutami do układu kostnego [39–41], polegały na stosowaniu leku w dobowej dawce 1600 mg lub placebo. W cytowanych badaniach kliniczne korzyści dotyczyły chorych leczonych kłodronianem, ale w żadnym z nich stosowanie tego leku nie miało wpływu na czas przeżycia. W pierwszym badaniu [39] pod wpływem kłodronianu uzyskano znamienne zmniejszenie częstości epizodów występowania hiperkalcemii (28 epizodów vs. 52 epizody) i złamań kręgow (84 epizody vs. 124 epizody) w przeliczeniu na 100 chorych rocznie. Leczenie kłodronianem powodowało zmniejszenie ryzyka wszystkich epizodów kostnych zdefiniowanych przez protokół.

W drugim badaniu [40] u chorych leczonych systemowo z powodu uogólnienia raka piersi stwierdzono wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego i zmniejszenie liczby epizodów kostnych w przypadku stosowania kłodronianu przez 24 miesiące. U chorych leczonych kłodronianem zdarzenia kostne występowały najczęściej po 15–20 miesiącach, a u otrzymujących placebo — po 3–5 miesiącach. Korzyść ze stosowania kłodronianu wykazywała tendencję malejącą po 15 miesiącach leczenia.

W kolejnym badaniu [41] zakładano stosowanie kłodronianu przez 12 miesięcy lub do wystąpienia pierwszego epizodu kostnego. W grupie pacjentów przyjmujących kłodronian mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu kostnego była znacząco bardziej korzystna (244 dni vs. 180 dni) i uzyskano istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Pamidronian

W ramach randomizowanego badania [10] obejmującego chorych z osteolitycznymi przerzutami, u których stosowano chemioterapię, podawano pamidronian lub placebo. Zastosowanie pamidronianu powodowało statystycznie istotne zmniejszenie częstości zdarzeń kostnych, a mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego u chorych leczonych pamidronianem była dłuższa (13,1 miesiąca vs. 7 miesięcy). W podobny sposób oceniono znaczenie pamidronianu u chorych z przerzutami osteolitycznymi w trakcie hormonoterapii [11]. W grupie leczonej pamidronianem mediana czasu do pierwszego zdarzenia kostnego wynosiła 10,4 miesiąca, a w grupie otrzymującej placebo osiągnęła 6,9 miesiąca. U chorych leczonych pamidronianem częstość epizodów kostnych była mniejsza. Łączna analiza obu tych badań [42] wskazuje na zmniejszenie częstości zdarzeń kostnych w grupie leczonej pamidronianem (64% vs. 51%) i wydłużenie mediany czasu do wystąpienia pierwszego epizodu kostnego (12,7 miesiąca vs. 7 miesięcy).

Zoledronian

W randomizowanym badaniu [43] porównano skuteczność pamidronianu i zoledronianu u chorych na raka piersi. Powikłania kostne występowały z podobną częstością (46% vs. 44%), natomiast mediana czasu do pierwszego epizodu kostnego wynosiła dla zoledronianu 310 dni, a dla pamidronianu zaledwie 174 dni.

Ibandronian

W randomizowanych badaniach oceniano skuteczność ibandronianu podawanego dożylnie w dawce 6 mg co 3–4 tygodnie przez 24 miesiące lub placebo u chorych z przerzutami raka piersi do układu kostnego [44]. W grupie chorych otrzymujących ibandronian uzyskano statystycznie znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych. Leczenie ibandronianem powodowało efekt przeciwbólowy. W innym randomizowanym badaniu [45]

oceniono przydatność leczenia ibandronianem podawanym doustnie u chorych z przerzutami w układzie kostnym i w porównaniu z placebo stwierdzono wydłużenie czasu do wystąpienia nowych powikłań kostnych.

Bisfosfoniany w leczeniu uzupełniającym

W badaniu przeprowadzonym przez Diela i wsp. [46] chore po radykalnym leczeniu miejscowym i uzupełniającym, u których stwierdzono mikroprzerzuty raka w szpiku, losowo przydzielano do grupy przyjmującej kłodronian w dawce 1600 mg/d. lub do grupy otrzymującej placebo przez 24 miesiące. Po 3-letniej obserwacji w grupie chorych leczonych kłodronianem stwierdzono znamienne statystycznie spadki liczby przerzutów do kości i innych narządów. Wydłużył się również czas wolny od choroby i czas przeżycia całkowitego. W kolejnej analizie wyników tego badania [47] przeprowadzonej po dłuższym okresie obserwacji wykazano, że różnica w ryzyku wystąpienia przerzutów w lokalizacjach pozakostnych nie była statystycznie znamienna.

W innym badaniu [48] chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych otrzymywały przez 3 lata kłodronian lub placebo. Po 5-letniej obserwacji nie wykazano zmniejszenia ryzyka wystąpienia przerzutów do układu kostnego i pozakostnych pod wpływem kłodronianu, a czas całkowitego przeżycia chorych leczonych kłodronianem był krótszy. Odmienne wyniki wymienionych badań mogą się wiązać z różnicami w rozkładzie czynników prognostycznych.

Kolejne badanie [49] zakładało losowe przydzielenie ponad 1000 chorych po leczeniu radykalnym i uzupełniającym do grupy otrzymującej kłodronian (1600 mg/d. przez 2 lata) lub do grupy otrzymującej placebo. Wykazano, że w czasie przyjmowania kłodronianu zmniejszyło się ryzyko wystąpienia przerzutów do układu kostnego. Po zakończeniu leczenia, przy dłuższym okresie obserwacji, różnic nie potwierdzono. W grupie leczonej kłodronianem po czasie obserwacji, którego mediana wyniosła 5 lat, wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Większą korzyść z leczenia kłodronianem odniosły chore po menopauzie.

W badaniach randomizowanych [50, 51] u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi wykazano, że doustne zastosowanie kłodronianu powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań kostnych.

Podsumowanie

Stosowanie bisfosfonianów u chorych na raka piersi można rozważyć w:

- leczeniu chorych z hiperkalcemią (dożylne bisfosfoniany z wyboru);
- leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi z przerzutami w układzie kostnym.

W przypadku leczenia chorych na uogólnionego raka piersi wskazane jest stosowanie bisfosfonianów łącznie z hormonoterapią lub chemioterapią. W badaniach ran-

domizowanych wykazano, że bisfosfoniany podawane doustnie lub dożylnie powodują zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań kostnych, wydłużenie czasu do ich pojawienia się i wydłużenie czasu do powstania kolejnych przerzutów w układzie kostnym. Zastosowanie bisfosfonianów może wpływać przeciwbólowo i poprawiać jakość życia. Brak jednoznacznych danych dotyczących optymalnego czasu leczenia. W większości badań klinicznych leki z tej grupy podawano przez okres 12–24 miesięcy. U pacjentów z progresją choroby, gdy zakończono leczenie przyczynowe, zasadność terapii bisfosfonianami jest wątpliwa.

Stosowanie bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym u chorych na raka piersi nie znajduje uzasadnienia wobec obecnego stanu wiedzy.

Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego należy do nowotworów, które szczególnie często powodują przerzuty do układu kostnego. Przerzuty mogą mieć obraz zmian osteolitycznych lub osteoblastycznych, ale charakterystyczne dla raka gruczołu krokowego są zmiany osteoblastyczne powstałe wskutek pierwotnie nasilonej resorpcji kości z wtórnym wzmocnieniem procesu kościotworzenia. Dochodzi wówczas do patologicznego zwiększenia gęstości zmienionej kości. Częstość występowania zdarzeń kostnych w przebiegu raka gruczołu krokowego wynosi odpowiednio: konieczność napromieniania kości — 33%, złamania patologiczne — 25%, hiperkalcemia — 25%, kompresja rdzenia kręgowego — 8% i konieczność zastosowania interwencji chirurgicznej — 4% (łącznie częstość zdarzeń kostnych — 49%) [51].

Próby stosowania bisfosfonianów u chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego wynikają z faktu stymulowania osteoblastów przez osteoklasty i wzrostu stężenia markerów aktywności osteoklastów w przebiegu tego nowotworu. Większość kontrolowanych badań dotyczących stosowania bisfosfonianów u chorych na raka gruczołu krokowego dotyczy populacji osób z hormononiezależną postacią choroby.

Hormononiezależny rak gruczołu krokowego

Kludronian

Wynik jedyne badania randomizowanego oceniającego wpływ kludronianu na jakość życia chorych z rozsiałym do kości hormonopornym rakiem gruczołu krokowego był negatywny [53]. Chorych poddawano chemioterapii mitoksantronem w połączeniu z prednizonem i dodatkowo otrzymywali losowo kludronian (1500 mg dożylnie co 3 tygodnie) lub placebo. Pierwszorzędnym kryterium było uzyskanie odpowiedzi paliatywnej definiowanej jako obniżenie in-

deksu bólu o 2 punkty lub zmniejszeniem zużycia leków przeciwbólowych o 50%. U niemal połowy chorych leczonych w obu grupach uzyskano odpowiedź paliatywną, ale brak było istotnych statystycznie różnic w tym zakresie. Podobne wyniki w obu grupach uzyskano również w zakresie mediany trwania odpowiedzi paliatywnej, czasu do progresji objawów oraz przeżycia całkowitego.

Pamidronian

W przypadku prób stosowania pamidronianu ważne podsumowanie przyniosła wspólna analiza badania CGP 032 oraz INT 05 [54]. Do badań włączono chorych z jawnymi klinicznie objawami przerzutami do kości w stadium hormononiezależności. Chorych losowo przydzielano do grupy, w której dożylnie podawano pamidronian w dawce 90 mg, lub do grupy, w której podawano placebo w rytmie 3-tygodniowym przez 27 tygodni. Oceniano częstość występowania zdarzeń kostnych i uwzględniano samoocenę nasilenia bólu oraz zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe. Nie zaobserwowano różnic między grupami dla żadnego z ocenianych parametrów i nie wykazano tym samym przewagi pamidronianu nad placebo.

Zoledronian

Dotychczas jedynym badaniem wskazującym na skuteczność bisfosfonianów w przerzutach do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego jest badanie z zastosowaniem zoledronianu [55]. Uczestniczyli w nim chorzy w stadium hormononiezależności bez objawów towarzyszących rozsiewowi choroby do kości. W czasie trwania badania wprowadzono zmianę protokołu i ostatecznie chorzy poza leczeniem przyczynowym (zależnie od decyzji zespołu leczącego) otrzymywali dożylnie zoledronian w dawce 4 mg lub placebo w odstępach 3-tygodniowych. Pierwszorzędnym kryterium oceny był stosunek częstości zdarzeń kostnych w badanych grupach chorych podczas 15-miesięcznej terapii. W grupie chorych otrzymujących zoledronian odnotowano znamienne mniej zdarzeń kostnych niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (33% vs. 44%). Podobnie w grupie stosującej zoledronian stwierdzono znamienne wydłużenie mediany czasu do pierwszego zdarzenia (488 dni vs. 321 dni). Wyniki tego badania były podstawą rejestracji zoledronianu do leczenia rozsianego do kości raka gruczołu krokowego.

Hormonozależny rak gruczołu krokowego

Kludronian

Informacje pochodzące z badań klinicznych na temat stosowania bisfosfonianów w hormonozależnym raku prostaty są nieliczne. Dotychczas jedynym zakończo-

nym badaniem jest badanie brytyjskie [56]. W grupie chorych z rozsiewem do kości w czasie skutecznej hormonoterapii lub w chwili jej rozpoczynania losowo stosowano doustnie kłodronian w dawce dobowej 2080 mg lub placebo. Kryterium oceny była progresja zmian kostnych lub zgon z powodu nowotworu. W wyniku przeprowadzonej analizy po osiągnięciu mediany obserwacji na poziomie 59 miesięcy wykazano jedynie nieznamiennie statystycznie wydłużenie czasu do progresji zmian kostnych w grupie leczonej kłodronianem oraz czasu przeżycia całkowitego. W dodatkowej analizie wykazano, że bardziej korzystna odpowiedź kliniczna dotyczyła chorych rozpoczynających leczenie kłodronianem wkrótce po stwierdzeniu rozsiewu do kości.

Zoledronian

Dotychczas nie ma przekonujących dowodów na skuteczność bisfosfonianów w leczeniu przerzutów do kości w hormonowrażliwym raku gruczołu krokowego. Prowadzi się badania, których celem jest wyjaśnienie roli zoledronianu w leczeniu przerzutów do kości hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Pierwszorzędowym kryterium jest czas wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego [56]. Istniejące wskazania rejestracje leków z grupy bisfosfonianów nie różnicują wskazań w zależności od wrażliwości choroby na leczenie hormonalne.

Zapobieganie przerzutom nowotworowym

Dotychczas w żadnym z przeprowadzonych badań nie wykazano skuteczności w zapobieganiu przerzutom kostnym u chorych na raka gruczołu krokowego [57, 58].

Podsumowanie

Obecny stan wiedzy na temat stosowania bisfosfonianów u chorych na raka gruczołu krokowego przedstawia się następująco:

- wykazano skuteczność zoledronianu w zapobieganiu i opóźnianiu wystąpienia zdarzeń kostnych w przebiegu rozsiewu do kości u chorych w okresie hormononiezależności (dodatkowo wykazano możliwość uzyskania lepszej kontroli bólu kości);
- zaleca się wczesne włączenie leczenia (największy zysk kliniczny wiąże się z opóźnieniem wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego);
- nie ma zgodności co do czasu trwania leczenia zoledronianem oraz bezpieczeństwa jego przedłużonego stosowania;
- nie wykazano wpływu innych bisfosfonianów na przebieg rozsiewu do kości;
- brak udokumentowanego działania zapobiegającego powstaniu przerzutów kostnych.

Inne nowotwory lite o szczególnym ryzyku występowania zmian kostnych

U chorych na lite nowotwory inne niż rak piersi i rak gruczołu krokowego nie wykazano wpływu żadnego z bisfosfonianów I lub II generacji na ograniczenie ryzyka zdarzeń kostnych poza leczeniem hiperkalcemii [59]. Obiektywne korzyści uzyskano jedynie w następstwie stosowania zoledronianu, a informacje na ten temat pochodzą z jedyne badania randomizowanego [60]. Do badania kwalifikowano chorych na raka płuca (chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca stanowili 49% całej populacji), raka jelita grubego, raka nerki i raka pęcherza moczowego. W wyniku randomizacji chorzy otrzymywali doustnie zoledronian w dawce 4 mg co 21 dni lub placebo. Pierwszorzędowym kryterium było wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia kostnego w czasie 21-miesięcznej terapii. W grupie chorych otrzymujących zoledronian stwierdzono zmniejszenie o 31% ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych oraz wydłużenie mediany do czasu wystąpienia pierwszego zdarzenia (236 dni vs. 155 dni), co w obu przypadkach było różnicą znamioną. Przeprowadzono dodatkową analizę dla podgrupy chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka nerki [61]. W przypadku chorych otrzymujących zoledronian stwierdzono znamienne zmniejszenie o 58% ryzyka wystąpienia zdarzenia kostnego oraz wydłużenie mediany czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (424 dni vs. 72 dni). Próba odpowiedzi na pytanie o rolę kłodronianu w grupie chorych z przerzutami do kości w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka nerki, czerniaka oraz nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym (u wszystkich pacjentów nastąpiła progresja choroby w czasie chemioterapii) zakładała stosowanie kłodronianu doustnie w dawce 1600 mg przez 12 miesięcy lub placebo. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu małej liczby ochotników oraz trudności w ocenie wyników zgodnie z protokołem ze względu na szybkie pogarszanie się stanu ogólnego chorych. W grupie poddanych ocenie pacjentów stwierdzono nieznamiennie statystycznie zmniejszenie natężenia bólu i mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe wśród leczonych kłodronianem [62].

Podsumowanie

U chorych z przerzutami do kości litych nowotworów innych niż rak piersi i rak gruczołu krokowego należy pamiętać, że:

- zoledronian jest jedynym bisfosfonianem o aktywności udowodnionej w randomizowanym badaniu klinicznym;
- pozostałych bisfosfonianów nie powinno się stosować w ramach praktyki klinicznej, ponieważ wyniki dotychczasowych obserwacji klinicznych nie spełniają wymagań naukowych (szczególnie pod względem obecnie zlecanych kryteriów oceny).

Opieka paliatywna

Wskazania do stosowania bisfosfonianów w opiece paliatywnej obejmują leczenie hiperkalcemii i bólu kostnego oraz kontynuację leczenia objawów związanych z obecnością przerzutów do kości rozpoczętego wcześniej.

Hiperkalcemia

Hiperkalcemia stanowi zawsze sytuację nagłego zagrożenia, dlatego należy podjąć energiczne leczenie. Zasady leczenia hiperkalcemii w ramach opieki paliatywnej nie różnią się od postępowania w innych sytuacjach klinicznych.

Ból kostny

Leczenie przeciwbólowe stanowi jeden z istotnych elementów opieki paliatywnej. Istnieją dowody wskazujące na skuteczność bisfosfonianów w leczeniu bólu spowodowanego przerzutami nowotworowymi do kości. W analizie 30 badań obejmujących grupę 3682 chorych, którą przeprowadzono w ramach systematycznych przeglądów Cochrane'a, określono skuteczność przeciwbólową bisfosfonianów za pomocą wskaźnika oceniającego konieczną liczbę chorych leczonych dla wykazania korzyści u pojedynczego chorego (NNT, *number needed to treat*). Okazało się, że jest to 11 chorych w czasie 4-tygodniowego leczenia i 7 chorych po 12 tygodniach leczenia. Zbyt mała liczebność grup nie pozwoliła na wyróżnienie jednego z leków. Nie ma wystarczających dowodów na zalecanie stosowania bisfosfonianów jako leków pierwszego rzutu [63]. Podawanie bisfosfonianów powinno być jednym z elementów leczenia bólu kostnego i ma charakter leczenia uzupełniającego (tzn. powinno się je stosować jednocześnie z podawaniem analgetyków i radioterapią). Wskazaniem do podania bisfosfonianów są przede wszystkim bóle związane z przerzutami raka piersi. Leczenie preparatami z tej grupy można podejmować również w terapii bólów kostnych w przebiegu raka gruczołu krokowego i szpiczaka plazmocytoowego. Leczenie można rozpocząć na każdym etapie choroby, również w fazie terminalnej.

Kontynuacja rozpoczętego wcześniej leczenia bisfosfonianami

Stosowanie bisfosfonianów, które rozpoczęto wcześniej, jest zazwyczaj kontynuowane u chorych objętych opieką paliatywną. Poprawa jakości życia może wynikać z możliwości zredukowania liczby i nasilenia zdarzeń kostnych będących następstwem powikłań przerzutów do kości, także w terminalnej fazie choroby.

Zastosowanie bisfosfonianów (pamidronianu i kłodronianu) w badaniach dotyczących chorych na raka piersi z przerzutami do kości wykazało znaczący efekt pozytywny pod względem częstości złamań, natężenia bólu, hiperkalcemii i/lub konieczności zastosowania radioterapii. Za pomocą specjalnie skonstruowanego kwestionariusza oceny jakości życia (HRQOL, *Health-Related Quality of Life*) wykazano lepsze wyniki u chorych otrzymujących bisfosfoniany w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo [64]. Trudno jest określić optymalną długość leczenia. Jako zasadę ogólną można przyjąć, że rozpoczęte leczenie powinno się kontynuować do czasu wyraźnego pogorszenia się ogólnego stanu wydolności lub wystąpienia działań niepożądanych oraz braku poprawy [65]. Nieprawidłowa jest rozpowszechniona praktyka kontynuowania leczenia wbrew ocenom klinicznym. Wykazano, że u 90% chorych podawanie bisfosfonianów kontynuuje się do końca życia, niezależnie od tego, że stwierdza się progresję zmian kostnych i powtarzają się złamania patologiczne [66].

Dokonując wyboru leku z grupy bisfosfonianów, powinno się uwzględniać następujące zasady:

- w przypadku rozpoczynania leczenia (hiperkalcemia, leczenie przeciwbólowe) powinno się wybierać preparaty podawane dożylnie;
- w przypadku chorych leczonych długotrwale należy zweryfikować zasadność podawania preparatów doustnych (stosowanie doustne jest wyjątkowo niekorzystne u chorych z zaburzeniami łaknienia, objawami dyspeptycznymi, odruchami wymiotnymi i zaburzeniami połykania oraz u osób pozostających w łóżku).

Leczenie paliatywne w okresie znacznego zaawansowania choroby zazwyczaj cechuje się polipragmatyzacją. Powinno to skłaniać lekarzy do wnikliwej analizy zasadności podania każdego z leków oraz przewidywania możliwości występowania niekorzystnych interakcji bisfosfonianów i innych leków (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne).

U wielu chorych można się spodziewać odwodnienia i niewydolności serca oraz związanej z tym względnej lub jawnej niewydolności nerek. Nakazuje to zachowanie szczególnej dbałości o wszechstronną ocenę stanu chorego i wyrównania istniejących zaburzeń. Podanie bisfosfonianu w warunkach szpitalnych lub hospicjum oraz w domu chorego należy poprzedzić oceną kliniczną oraz laboratoryjną (zwłaszcza oznaczeniem stężenia wapnia).

Nawet niewielkie działania niepożądane (gorączka, osłabienie, nasilenie objawów dyspeptycznych) u chorych wyniszczonych i osłabionych mogą stanowić istotny problem. Należy unikać narażania pacjentów na wystąpienie takich objawów, jeśli oczekiwanie poprawy po podaniu bisfosfonianów jest nierealne.

Działania niepożądane

Bisfosfoniany podawane doustnie

Bisfosfoniany podawane doustnie mogą wywoływać dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak objawy zapalenia przełyku, biegunki, zaparcia, nudności, wymioty oraz rozlane bóle w jamie brzusznej [52, 67]. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują u około połowy chorych otrzymujących długotrwale doustną postać kłodronianu i bywa to powodem nieprzestrzegania przez pacjentów założonych schematów dawkowania, ograniczania ich dawek dziennych, a nawet czasowego odstawiania leku, co może zmniejszać skuteczność terapii [29, 30, 68]. W celu zapewnienia odpowiedniej absorpcji z przewodu pokarmowego doustne preparaty bisfosfonianów należy podawać około 30 minut przed posiłkiem wraz z dużą ilością płynów [69]. Uniknięcie lub przynajmniej zmniejszenie nasilenia najczęściej obserwowanych działań niepożądanych z zakresu górnego odcinka przewodu pokarmowego ułatwia przyjęcie przez chorego pozycji siedzącej przez około 30 minut po zażyciu doustnego preparatu bisfosfonianu [69].

Bisfosfoniany podawane dożylnie

Pierwsze podanie bisfosfonianu drogą dożylną u około 30% chorych wiąże się z wystąpieniem ostrych objawów grypopodobnych (wzrost ciepłoty ciała, ból stawów i mięśni oraz kości, skłonność do wymiotów). Objawy te są zazwyczaj krótkotrwałe, ale niekiedy mogą się utrzymywać do kilkunastu godzin [70]. Stosowanie bisfosfonianów drogą dożylną wiąże się z ryzykiem występowania hipokalcemii i zmian stężenia jonów magnezu i fosforanów w surowicy. Jest to szczególnie istotne u osób w podeszłym wieku z chorobami układu sercowo-naczyniowego, które przyjmują leki krążeniowe o działaniu zależnym od równowagi elektrolitowej ustroju (szczególnie ryzyko w przypadku hipokalcemii). Stosowanie bisfosfonianów często towarzyszy chemioterapii przeciwnowotworowej, w tym także zawierającej leki z grupy antybiotyków antracyklinowych. W przypadku hipokalcemii kardiotoksyczny wpływ antracyklin jest nasilony [69]. W ramach przeciwdziałania zaleca się, aby chorzy leczeni preparatami dożylnymi otrzymywali doustną suplementację preparatami wapnia (dobowa dawka 500 mg) oraz witaminę D (dobowa dawka 400 j.m.).

Dożylne postacie preparatów bisfosfonianów wpływają na czynność nerek. Uszkodzenie funkcji nerek pojawiające się w wyniku dożylnego podania bisfosfonianu przypisuje się chelatacji wapnia i powstawaniu w kanalikach nerkowych nierozpuszczalnych precypitatów bisfosfonianu wapnia [59]. Sumaryczna dawka pamidronianu przekraczająca 90 mg *pro dosi* wiąże się ze zwiększonym ryzy-

kiem powstawania powikłań nefrotoksycznych [71, 72]. Przypadki wystąpienia niewydolności nerek opisano również u chorych otrzymujących zoledronian [73–75]. W badaniach retrospektywnych mniejszą nefrotoksyczność w porównaniu z zoledronianem wykazano w przypadku stosowania ibandronianu [76]. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy stwierdzono u 37% leczonych zoledronianem i 10% chorych otrzymujących ibandronian, natomiast zmniejszenie wskaźnika przesączania kłębuszkowego zaobserwowano odpowiednio u 62% i 24% leczonych. Również w innych badaniach wykazano u chorych na szpiczaka dobrą tolerancję nerkową ibandronianu [77]. W celu zapewnienia bezpieczeństwa leczenia zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy, a w niektórych przypadkach także klirensu kreatyniny przed każdym planowym podaniem bisfosfonianu. Nie należy rozpoczynać leczenia bisfosfonianami podawanymi dożylnie u osób z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz jej stężeniem w surowicy przekraczającym 3,0 mg/dl [69]. Dodatkowym parametrem w monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia jest ocena albuminurii, która nie powinna przekraczać 500 mg/d. [37]. U chorych na szpiczaka plazmocytomowego, nawet z umiarkowaną niewydolnością nerek, należy unikać stosowania bisfosfonianów, ponieważ już sam proces chorobowy z licznymi zaburzeniami metabolicznymi (proteinuria Bence-Jonesa, hiperurykemia, hiperlizozymuria, zakażenie dróg moczowych, nacieki plazmocytowe nerek) stanowi ogromne zagrożenie nieodwracalną niewydolnością nerek (Maria Kraj — informacja ustna). W przypadku zwiększonej kreatyninemii po pierwszych dawkach bisfosfonianu kolejną dawkę leku należy zastosować dopiero, gdy wartości klirensu kreatyniny wrócą do poziomu sprzed leczenia. U chorych z prawidłową czynnością nerek w przypadku pamidronianu w dawce 90 mg i kłodronianu w dawce 1500 mg podawanych w odstępach 28-dniowych czas wlewu dożylnego powinien wynosić przynajmniej 2 godziny, a objętość płynu infuzyjnego powyżej 250 ml. W przypadku zoledronianu w dawce 4 mg czas wlewu dożylnego nie powinien być krótszy niż 15 minut, a objętość płynu infuzyjnego powinna wynosić przynajmniej 100 ml. U osób ze współistniejącą niewydolnością nerek miernego stopnia czas trwania wlewów oraz czasowe odstępy między nimi powinny być wydłużone. Szczególnie ważne jest zadbanie o odpowiednie nawodnienie chorego.

W Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie podczas prowadzonego w latach 1999–2003 badania porównującego skuteczność i bezpieczeństwo zoledronianu i pamidronianu w szpiczaku plazmocytomowym z osteolizą u 2 chorych otrzymujących zoledronian rozpoznano martwicę kości żuchwy [78]. Czas trwania leczenia zoledronianem wynosił 13 miesięcy, a łączna dawka leku podanego choremu wynosiła 72 mg i 144 mg.

Retrospektywna analiza chorych, którzy długotrwale otrzymywali bisfosfoniany w latach 2001–2003 w *Jewish Medical Center*, zidentyfikowała 63 przypadki *osteomyelitis* opornego na leczenie. W tej grupie 56 chorych otrzymywało leki drogą dożylną (pamidronian — 34 osoby, zoledronian — 9 pacjentów, pamidronian i zoledronian — 13 badanych) przez przynajmniej 12 miesięcy, natomiast tylko 7 chorych przyjmowało leki doustne (alendronian — 6 pacjentów i risedronian — 1 badany) [79]. Typowymi zmianami były trudne do wygojenia łęże po ekstrakcji zębów lub odsłonięcia kości szczęk z następowym tworzeniem martwaków. Biopsja zmian nie wykazywała cech przerzutów nowotworowych. U większości chorych konieczne było chirurgiczne usunięcie zmienionych kości. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki podczas długotrwałego leczenia bisfosfonianami potwierdzono w innych doniesieniach [80, 81]. W 2004 roku przeprowadzono retrospektywne badanie w celu zidentyfikowania czynników ryzyka martwicy kości szczęk. Stwierdzono, że martwica kości szczęk znacznie częściej wiązała się ze stosowaniem pamidronianu i/lub zoledronianu [82]. Wśród kilkuset dotychczas opisanych przypadków martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bisfosfonianów tylko w 1 przypadku odnoszono ją do przyjmowania kłodronianu. Być może wiąże się to z różnicami w zakresie mechanizmu działania poszczególnych bisfosfonianów. Patogeneza martwicy kości najbardziej odpowiada miejscowej niewydolności naczyń [79]. Do czynników ryzyka powstawania martwicy kości szczęk można zaliczyć chorobę nowotworową oraz stosowanie innych rodzajów leczenia jednocześnie z bisfosfonianami. Dotyczy to szczególnie leków o właściwościach antyangiogennych (np. talidomidu, bortezomibu, kortykosteroidów) oraz radioterapii kości szczęk i chemioterapii. Ryzyko wzrasta również w przypadku współistnienia cukrzycy, koagulopatii, zakażeń, istniejących wcześniej chorób jamy ustnej, chorób naczyń obwodowych i zespołu nadmiernej lepkości krwi. Leczenie martwicy kości szczęk związanej z bisfosfonianami jest bardzo trudne. Radykalna resekcja zmienionej kości rzadko jest skuteczna, a nawet może być przeciwwskazana. Choroba może postępować mimo chirurgicznego leczenia i odstawienia bisfosfonianów [79]. Przed włączeniem leczenia bisfosfonianami należy każdorazowo przeprowadzić badanie stomatologiczne oraz sanację jamy ustnej. Po rozpoczęciu leczenia należy zachować ekstrakcje zębów, wprowadzanie implantów i inne interwencje stomatologiczne należy przeprowadzać bardzo ostrożnie. Powinno się unikać rozległych zabiegów chirurgicznych. Zaleca się zaprzestanie podawania bisfosfonianów na przynajmniej 3 miesiące przed jakimikolwiek inwazyjnymi procedurami stomatologicznymi, co pozwala na przywrócenie czynności osteoklastów, eliminowanie zbędnych mas tkankowych oraz ograniczenie warunków sprzyjających rozwojowi drobnoustrojów.

Wnioski

Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie bisfosfonianów (kłodronianu, pamidronianu, zoledronianu, ibandronianu) w zapobieganiu i leczeniu poważnych zdarzeń kostnych obserwowanych u chorych z przerzutami raka piersi oraz u chorych ze zmianami kostnymi w przebiegu szpiczaka plazmocytowego. Wykazano również skuteczność zoledronianu u chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego i kilku innych nowotworów. Leczenie bisfosfonianami może się wiązać z występowaniem działań niepożądanych, co należy uwzględnić podczas podejmowania decyzji o stosowaniu tych leków. Rozszerzenie zakresu wskazań dla stosowania bisfosfonianów wymaga ścisłego przestrzegania wytycznych zarówno z uwagi na ich wartość terapeutyczną, jak i uwarunkowania ekonomiczne.

Piśmiennictwo

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (supl. 8): 1588–1594.
2. Mundy G.R. Bisphosphonates as cancer drugs. *Hosp. Pract.* 1999; 34: 81–94.
3. Mundy G.R. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997; 80 (supl. 8): 1546–1556.
4. Orr F.W., Lee J., Duivenvoorden W.C.M., Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000; 88 (supl. 12): 2912–2918.
5. The ATAC Trialist's Group. Results of ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
6. Thürlimann B. BIG 1–98: a prospective randomized double-blind double-dummy phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Breast* 2005; 14 (supl. 1): 3 (a4).
7. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. i wsp. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1081–1092.
8. Jakesz R., Kaufmann M., Gnant M. i wsp. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Breast Cancer Res. Treat* 2004; 88 (supl. 1): 7 (a2).
9. Shahinian V.B., Kuo Y-F., Freeman J.L., Goodwin J.S. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 154–164.
10. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. i wsp. Long-term prevention of skeletal complication of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2038–2044.
11. Theriault R.L., Lipton A., Hortobagyi G.N. i wsp. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesion: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 846–854.
12. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. i wsp. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *Myeloma Aredia Study Group. J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 593–602.
13. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468.
14. Senaratne S.G., Pirianov G., Mansi J.L., Arnett T.R., Colston K.W. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br. J. Cancer* 2000; 82: 1459–1468.

15. Hiraga T., Williams P.J., Ueda A., Tamura D., Yoneda T. Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/luc mouse breast cancer model. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 4559–4567.
16. Fleisch H. Bisphosphonates: Background to the pharmacological development. W: Fleisch H (red.). *Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient.* Wyd. 4. Academic Press Inc., London, New York 2000.
17. Djulbegovic B., Wheatley K., Ross J. i wsp. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 3: CD003188.
18. Goldschmidt H.G., Djulbegovic B., Cremer F.W. i wsp. Meta-analysis of published randomized trials on bisphosphonates in multiple myeloma. *Hematol. J.* 2001; supl 1: 33.
19. Rosen L.S., Gordon D., Kamiński M. i wsp. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer* 2001; 7: 377–387.
20. Kraj M., Poglód R., Sokolowska U. i wsp. Long-term clodronate treatment reduces skeletal morbidity but does not prolong survival of multiple myeloma patients. *Acta Haemat. Pol.* 1999; 30: 399–407.
21. O'Rourke N., McCloskey E., Vasikaran S. i wsp. Effective treatment of malignant hypercalcaemia with a single intravenous infusion of clodronate. *Br. J. Cancer* 1993; 67: 560–563.
22. Nussbaum S.R., Younger J., Vandepol C.J. i wsp. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcaemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am. J. Med.* 1993; 95: 297–304.
23. Major P., Lortholary A., Hon J. i wsp. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 558–567.
24. Major P., Coleman R. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcaemia of malignancy results of the international clinical development program. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 6): 17–24.
25. Purohit O.P., Radstone C.R., Anthony C., Kanis J.A., Coleman R.E. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br. J. Cancer* 1995; 72: 1289–1293.
26. Ralston S., Thiebaud D., Hermann Z. i wsp. Dose-response study of ibandronate in treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br. J. Cancer* 1997; 73: 295–300.
27. Body J.J. Bone metastases and tumor-induced hypercalcaemia. *Curr. Opin. Oncol.* 1992; 4: 642–631.
28. Lahtinen R., Laasko M., Palva I. for the Finish Leukaemia Group. Randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340: 1049–1052.
29. McCloskey E.V., MacLennan I.C., Drayson M.T., Chapman C., Dunn J., Kanis J.A. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br. J. Haematol.* 1998; 100: 317–325.
30. McCloskey E.V., Dunn J.A., Kanis J.A., MacLennan I.C., Drayson M.T. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 1035–1043.
31. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. i wsp. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 488–493.
32. Kraj M., Poglód R., Maj S., Pawlikowski J. The effects of 8-year pamidronate treatment on skeletal morbidity in patients with advanced multiple myeloma. *Nowotwory J. Oncol.* 2004; 54: 570–577.
33. Rosen L.S., Gordon D., Kamiński M. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. A randomized, double blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.
34. Kraj M., Poglód R., Maj S. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate in the treatment of myeloma bone disease. *Acta Haemat. Pol.* 2004; 35: 227–241.
35. Terpos E., Viniou N., de la Fuente J. i wsp. Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and β_2 -microglobulin in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70: 34–42.
36. Menssen H.D., Sakalova A., Fontana A. i wsp. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2353–2359.
37. Berenson J.R., Hillner B.E., Kyle R.A. i wsp. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3719–3736.
38. Lacy M.Q., Dispenzieri A., Gertz M.A. i wsp. Mayo Clinic Consensus Statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 1047–1053.
39. Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A., MacCloskey E., Hanson J., Ashley S. Double blind controlled trial of clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 59–65.
40. Kristensen B., Ejlersten B., Groenvold M. i wsp. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 67–74.
41. Tubiana-Hulin M., Beuzeboc P., Mauriac L. i wsp. Double-blind controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull. Cancer* 2001; 88: 701–707.
42. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized placebo controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
43. Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan W. i wsp. Zoledronic acid (4 mg) is more effective than pamidronate for treating bone metastases in breast cancer patients with at least 1 bone osteolytic lesion. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (supl. 10): 171 (a629).
44. Body J.J., Diel I.J., Lichenister M.R. i wsp. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1399–1405.
45. Body J.J., Diel I.J., Lichenister M.R. i wsp. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer with metastatic bone disease: results from two randomized placebo-controlled phase III studies. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1133–1137.
46. Diel I.J., Solomayer E.-F., Costa S.D. i wsp. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339: 357–363.
47. Diel I.J. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases; current evidence. *Semin. Oncol.* 2001; 4 (supl. 11): 75–80.
48. Saarto T., Blomqvist C., Virkkunen P., Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node positive breast cancer patients: 5 year results of a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 10–17.
49. Powles T., Paterson A.H., Kanis J.A. i wsp. Randomised placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3219–3224.
50. Kanis J.A., Powles T., Paterson A.H., McCloskey E.V., Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19: 663–667.
51. Madiak J., Bohunicky L., Chovanec J., Salek T., Koza I. Adjuvant clodronate therapy in patients with locally advanced breast cancer — long term results of a double blind randomized trial. *Neoplasma* 2000; 47: 177–180.
52. Coleman R.E. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004; 9 (supl. 4): 14–27.
53. Ernst D.S., Tannock I.F., Winquist E.W. i wsp. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3335–3342.
54. Small E.J., Smith M.R., Seaman J.J., Petrone S., Kowalski M.O. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4277–4284.
55. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468.
56. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Mason M.D. i wsp. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 1300–1311.
57. Manson M.D. MRC PR04 Collaborators. Development of bone metastases from prostate cancer: first results of the MRC PR04 randomised controlled trial (ISCRN61384873). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (supl.): 384 (a4511).

58. Smith M.R. Osteoclast-targeted therapy for prostate cancer. *Curr. Treat. Opt. Oncol.* 2004; 5: 367–375.
59. Michaelson M.D., Smith M.R. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8219–8224.
60. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613–2621.
61. Lipton A., Colombo-Berra A., Bukowski R.M., Rosen L., Zheng M., Urbanowitz G. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6397S–6403S.
62. Piga A., Bracci R., Ferretti B. i wsp. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1998; 17: 213–217.
63. Wong R., Wiffen P.J. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2.
64. Goodwin P.J., Black J.T., Bordeleau L.J. i wsp. Review. Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer — taking stock. *J. Nat. Cancer Inst.* 2003; 95: 2.
65. Gainford M.C., Dranitsaris G., Clemons M. Recent developments in bisphosphonates for patients with metastatic breast cancer. *Br. Med. J.* 2005; 330: 769–773.
66. Clemons M., Enright K., Cesta A. i wsp. Do physicians follow systemic treatment and funding policy guidelines? A review of bisphosphonate use in patients with bone metastases from breast cancer. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 11: 168–178.
67. Cryer B., Bauer D.C. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems; what is the evidence? *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 1031–1034.
68. Major P.P., Lipton A., Berenson J., Hortobagyi G. Oral bisphosphonates: a review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88: 6–14.
69. Conte P.F., Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates, and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; 9 (supl. 4): 28–37.
70. Body J.J. Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (supl. 11): 49–53.
71. Markowitz G.S., Appel G.B., Fine P.L. i wsp. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1164–1172.
72. Mazj S., Lichtman S.M. Renal dysfunction associated with bisphosphonate use: retrospective analysis of 293 patients with respect to age and other clinical characteristics. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (supl.): a 8039.
73. Chang J.T., Green L., Beith J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1676–1679.
74. Markowitz G.S., Fine P.L., Stack J.I. i wsp. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronic acid (Zometa). *Kidney Int.* 2003; 64: 281–289.
75. Munier A., Gras V., Andrejak M. i wsp. Zoledronic acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 1194–1197.
76. Antrás I., Weide R., Köppler H. i wsp. Renal impairment in multiple myeloma patients following zoledronic acid or ibandronate treatment. *Haematologica* 2006; 91 (supl. 1): 280–281.
77. Henrich D., Bergner R., Hoffman M. i wsp. Open-label study of ibandronate in elderly myeloma patients with pre-existing renal deterioration. *Blood* 2005; 106: a 3459 (ASH Annual Meeting Abstracts).
78. Kraj M., Pogłód R., Maj S. i wsp. Martwica żuchwy związana ze stosowaniem kwasu zoledronowego u chorych na szpiczaka plazmacytowego. *Nowotwory — J. Oncol.* 2006; 56: 185–189.
79. Ruggiero S.I., Mehrotra B., Rosenberg T.J., Engroff S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004; 62: 527–534.
80. Marx R.E., Savatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2005; 63: 1567–1575.
81. Bamias A., Kastritis E., Bamia C. i wsp. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8580–8587.
82. Durie B.G.M., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 99–102.